In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









Stratégies de multiplication des virus

Dr Gourari

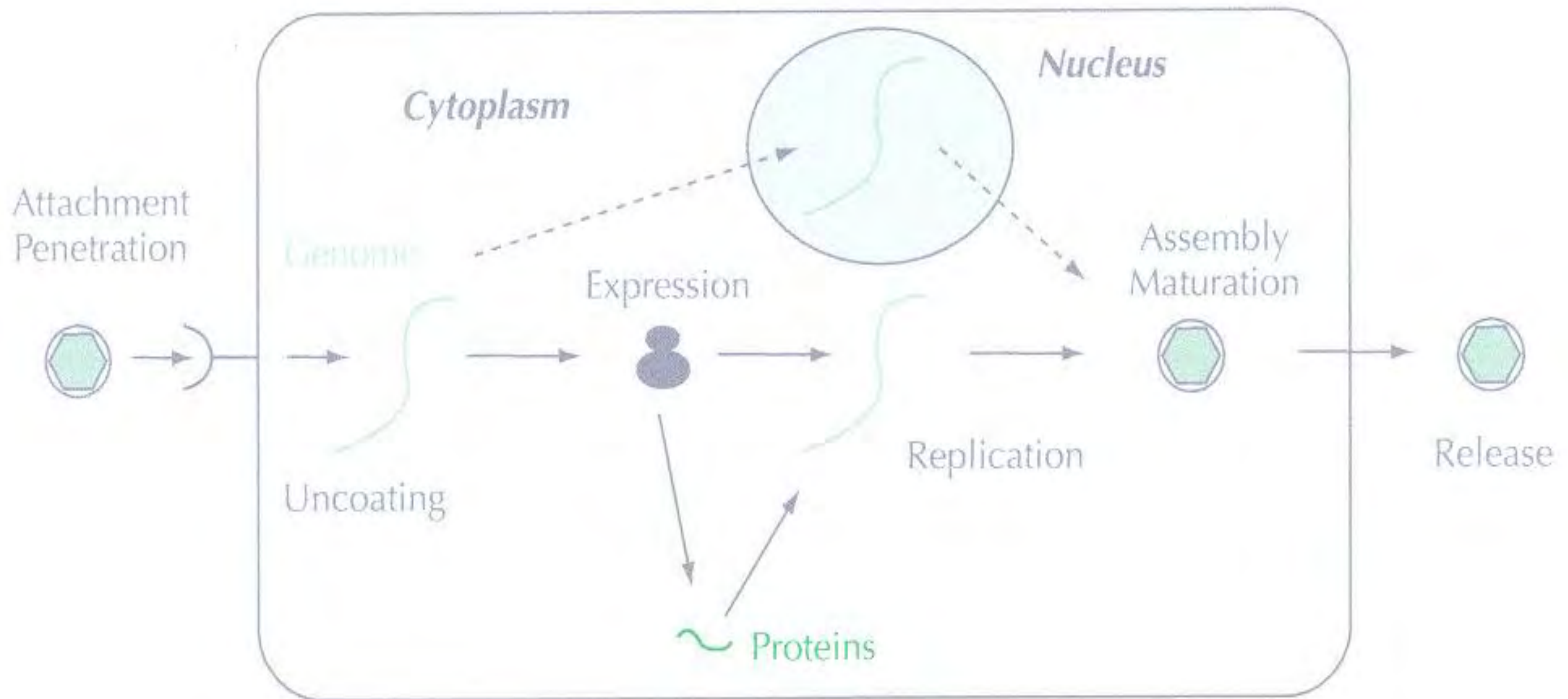
INTRODUCTION

L'étude des étapes de la multiplication virale est indispensable pour :

- comprendre la **pathogenèse** des infections virales
- mettre au point de nouveaux médicaments **antiviraux**

L'étude de la X virale → intérêt en sciences fondamentales

Etapes de la multiplication virale



ATTACHEMENT

Récepteur cellulaire	Exemple de virus (ligand)
PVR	Poliovirus (VP1)
CD4 et CXCR4, CCR5	HIV (gp 120)
CD21	EBV (gp350)
ICAM-1	La plupart des Rhinovirus
LDL receptor	Certains Rhinovirus
Aminopeptidase N	Coronavirus (gp180)
Acide sialique	Influenzavirus (hémagglutinine), rotavirus
Récepteur Fc des IgG (macrophages)	Virus de la dengue lié aux IgG

ATTACHEMENT

Récepteur cellulaire	Exemple de virus (ligand)
PVR	Poliovirus (VP1)
CD4 et CXCR4, CCR5	HIV (gp 120)
CD21	EBV (gp350)
ICAM-1	La plupart des Rhinovirus
LDL receptor	Certains Rhinovirus
Aminopeptidase N	Coronavirus (gp180)
Acide sialique	Influenzavirus (hémagglutinine), rotavirus
Récepteur Fc des IgG (macrophages)	Virus de la dengue lié aux IgG

Facilitation de l’infection dépendante des anticorps

ATTACHEMENT

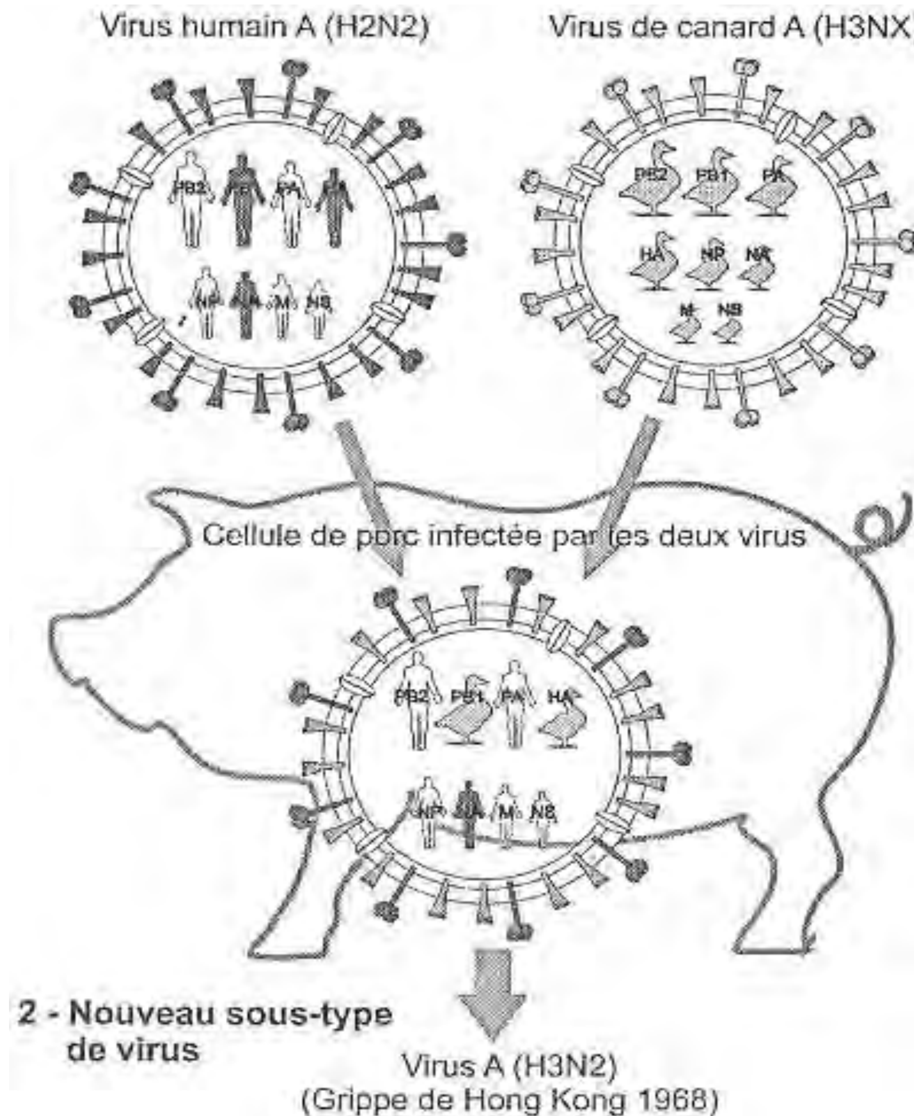
Récepteur cellulaire	**Exemple de virus (ligand)**
PVR	Poliovirus (VP1)
CD4 et CXCR4, CCR5	HIV (gp 120)
CD21	EBV (gp350)
ICAM-1	La plupart des Rhinovirus
LDL receptor	Certains Rhinovirus
Aminopeptidase N	Coronavirus (gp180)
Acide sialique	Influenzavirus (hémagglutinine), rotavirus
Récepteur Fc des IgG (macrophages)	Virus de la dengue lié aux IgG

Maraviroc est un inhibiteur du **CCR5**

ATTACHEMENT

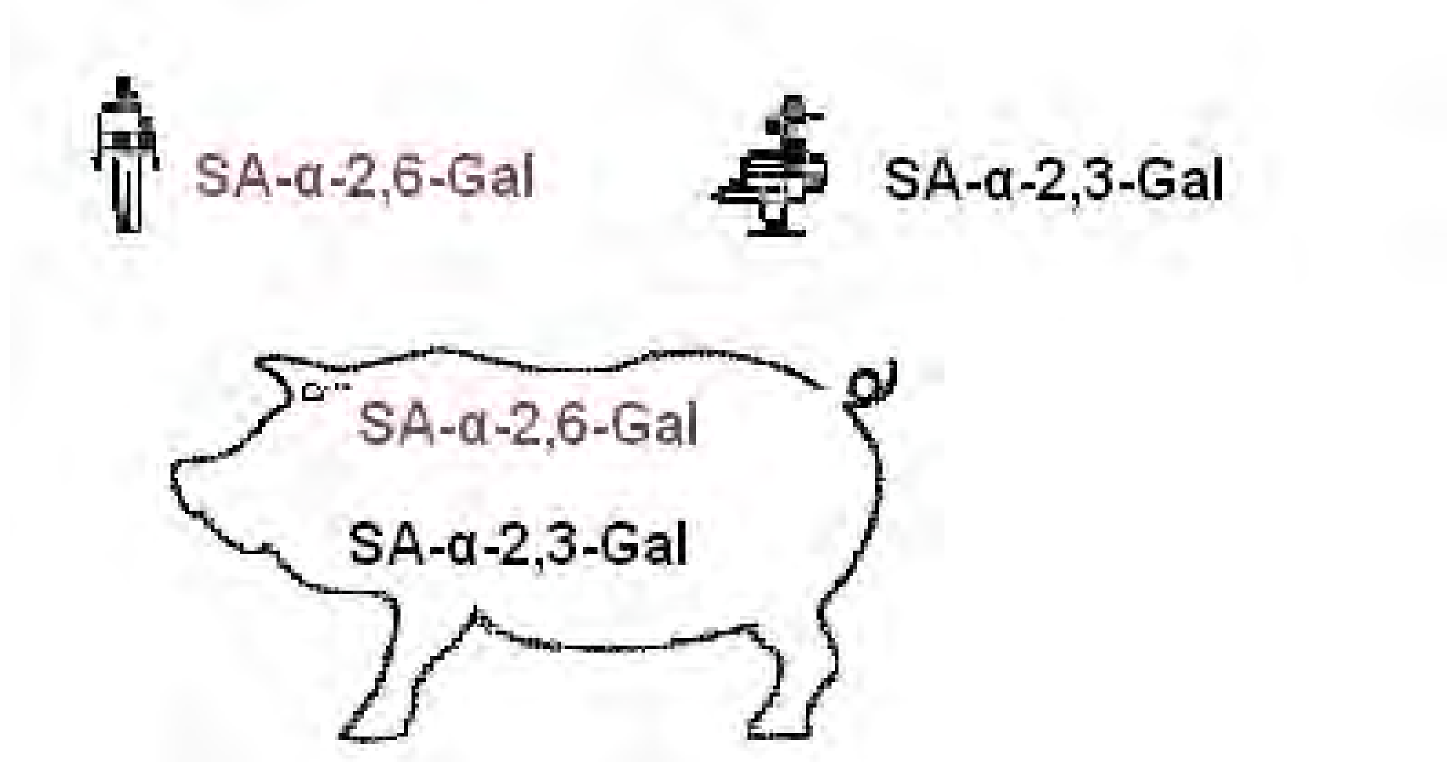
Récepteur cellulaire	**Exemple de virus (ligand)**
PVR	Poliovirus (VP1)
CD4 et CXCR4, CCR5	HIV (gp 120)
CD21	EBV (gp350)
ICAM-1	La plupart des Rhinovirus
LDL receptor	Certains Rhinovirus
Aminopeptidase N	Coronavirus (gp180)
Acide sialique	Influenzavirus (hémagglutinine), rotavirus
Récepteur Fc des IgG (macrophages)	Virus de la dengue lié aux IgG

hypothèse de la pandémie de 1968

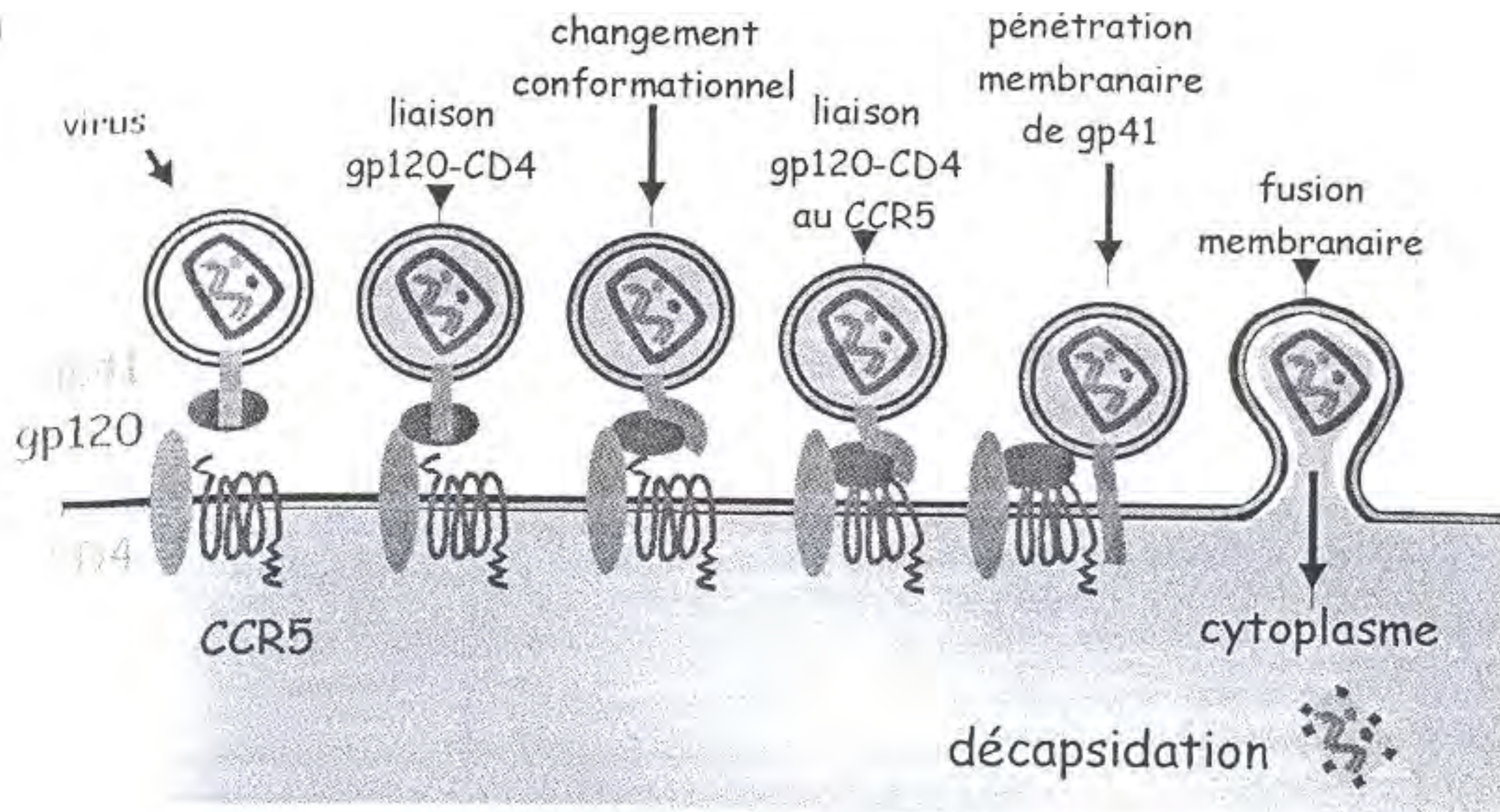


hypothèse de la pandémie de 1968

Hémagglutinine ↔ Acide sialique (**SA**) terminal lié au Galactose

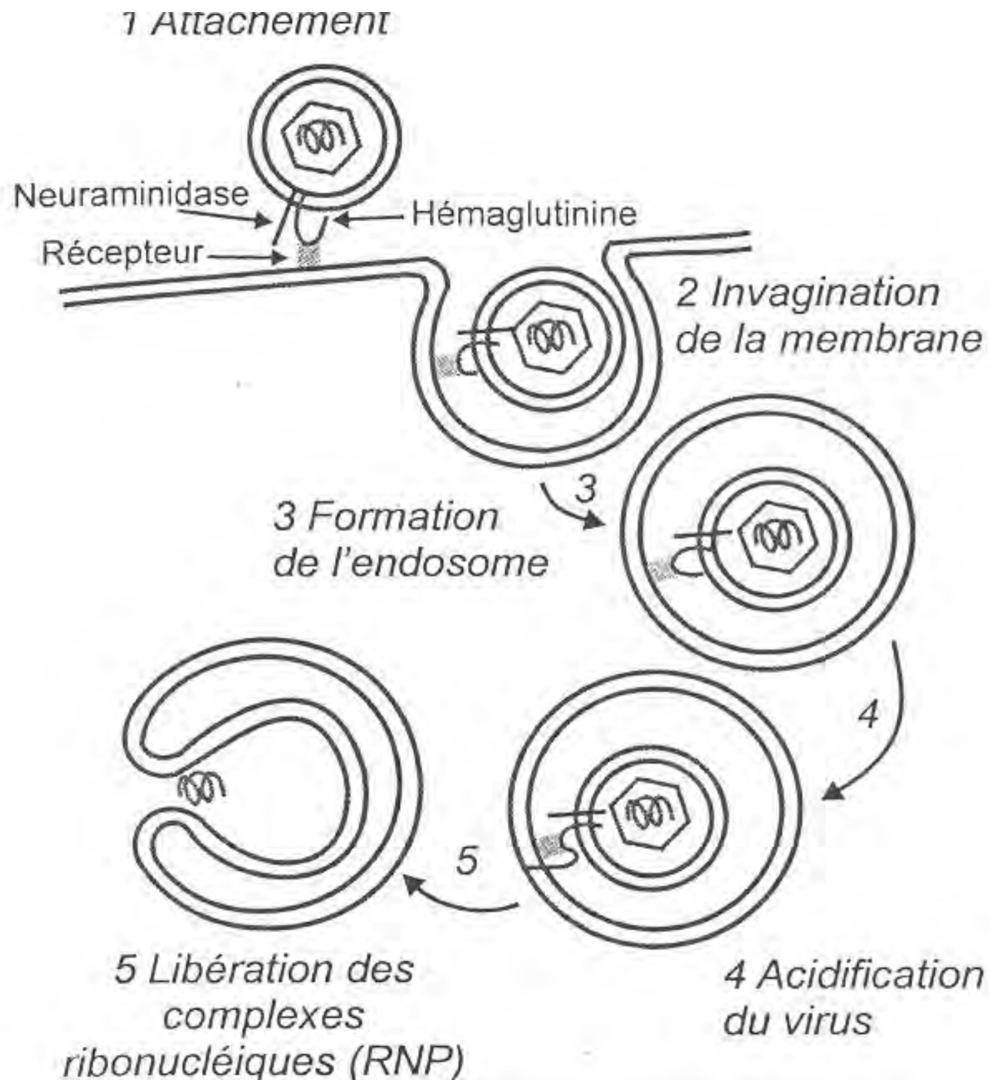


PENETRATION par fusion (ex HIV)

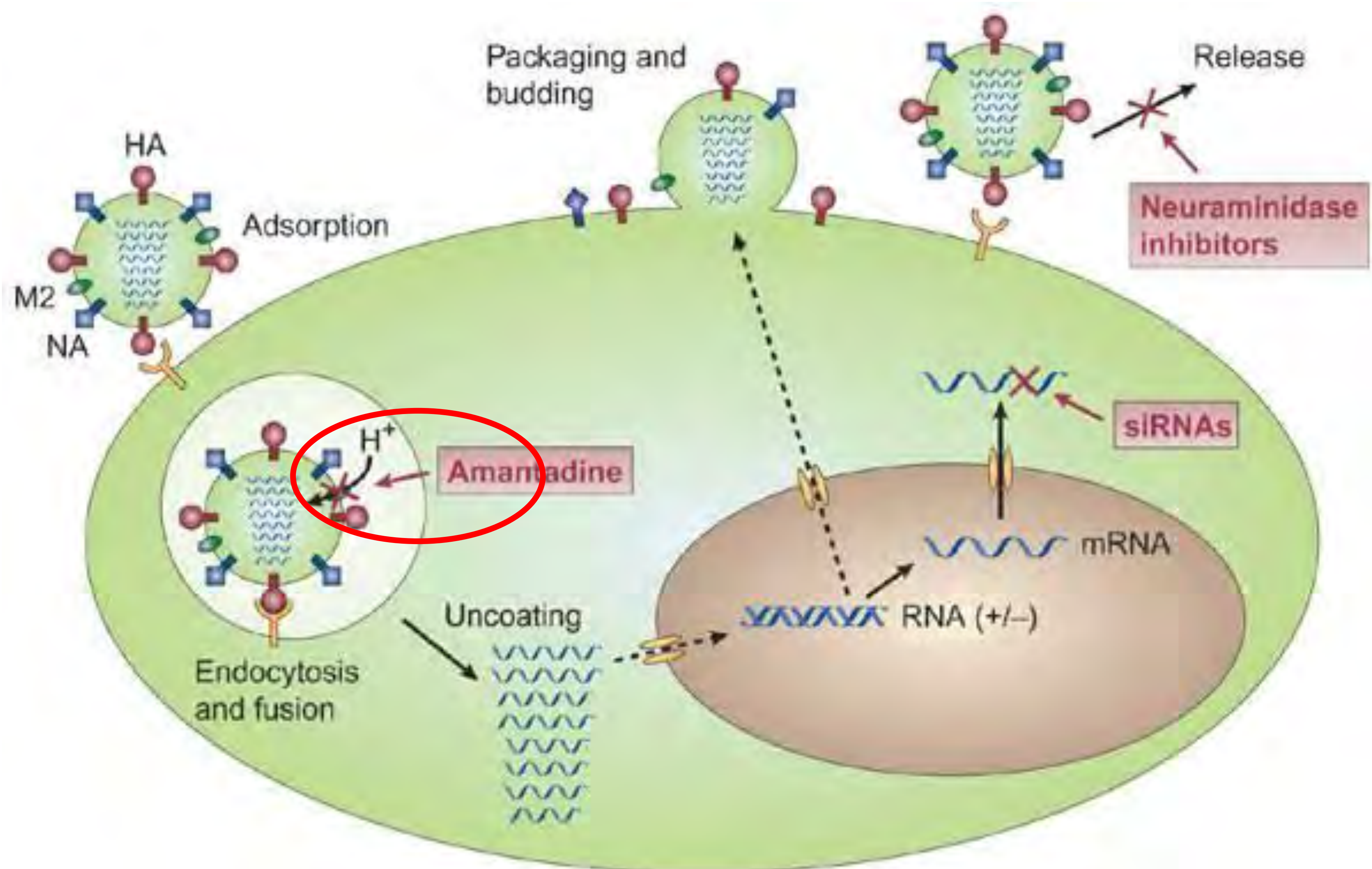


Enfuvirtide est un inhibiteur de la **fusion**

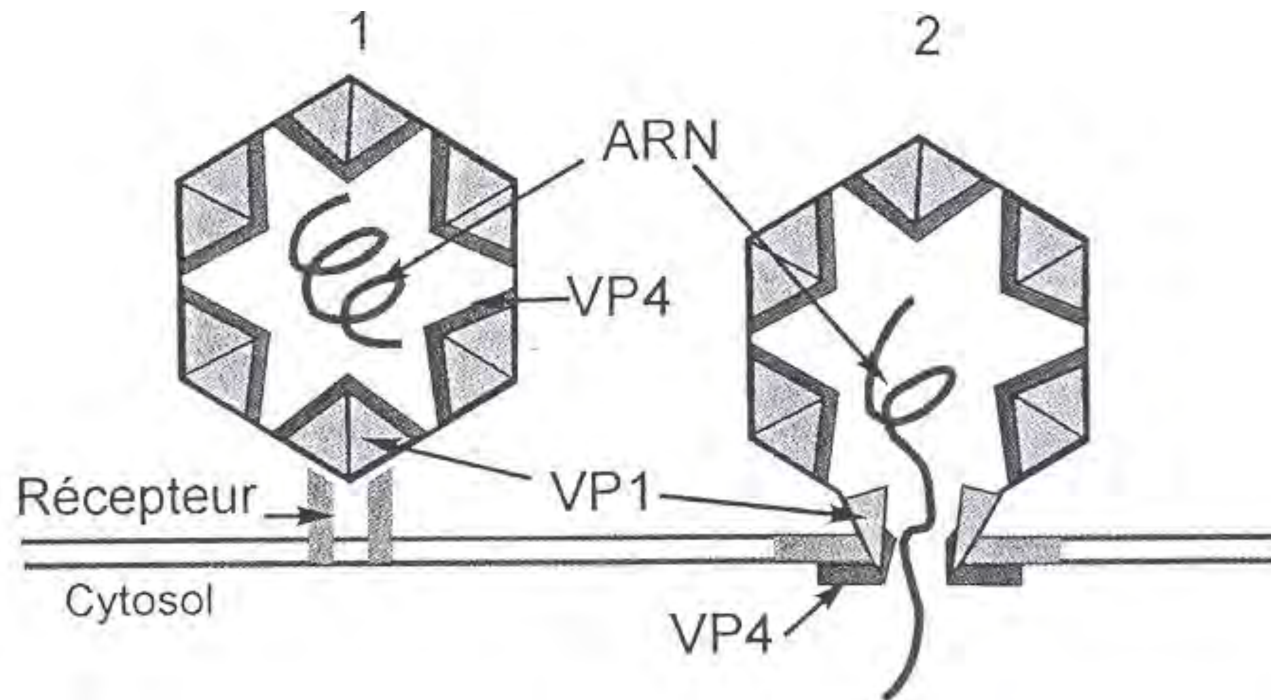
PENETRATION par endocytose (ex: v. grippal)



Pénétration/v. grippal : action des antiviraux



PENETRATION par transfert du ..



DECAPSIDATION



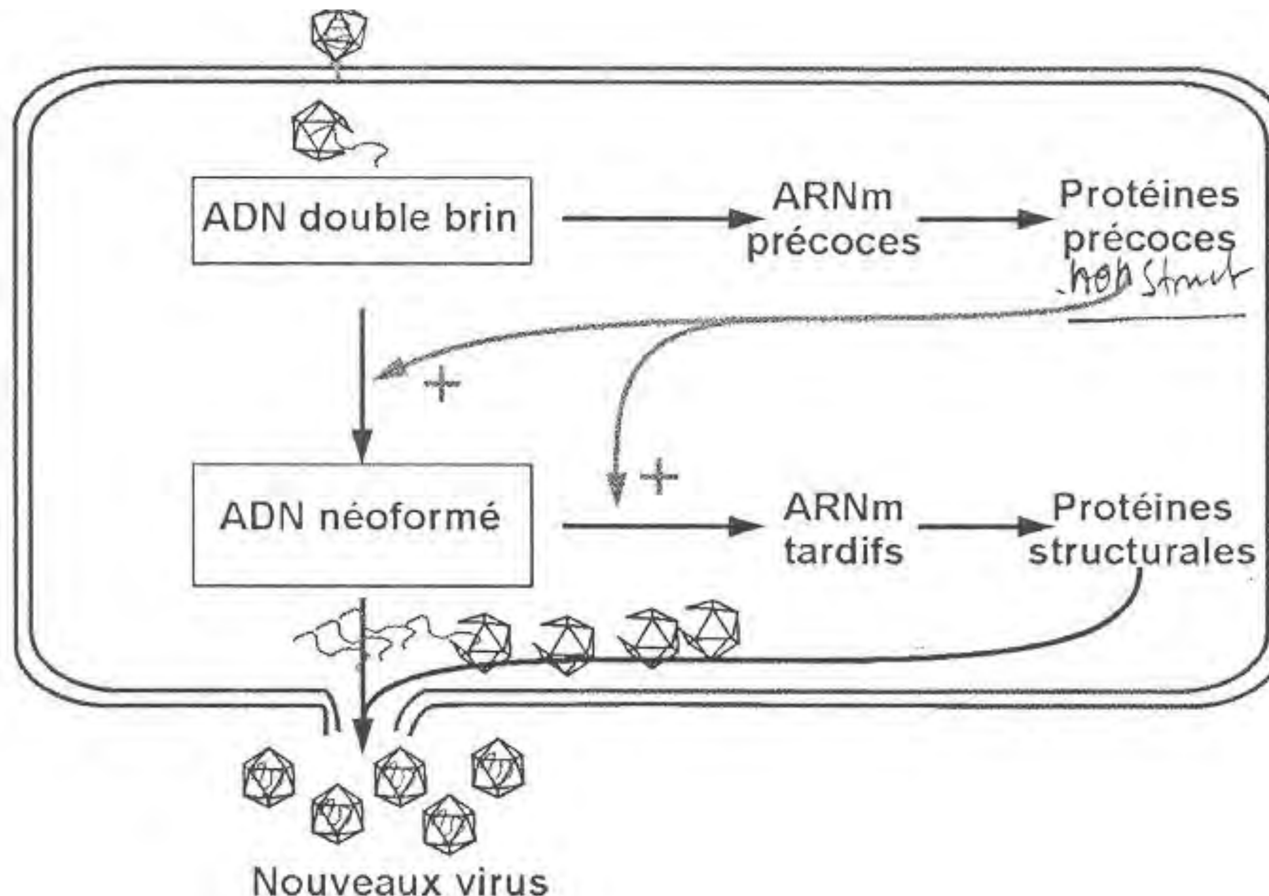
génome viral libre au contact des enzymes,..

EXPRESSION ET REPLICATION DES GENOMES

Virus à ADNdb

- Virus à ADN circulaire : polyomavirus, papillomavirus
- Virus à ADN linéaire pouvant se circulariser : herpesvirus
- Virus à ADN linéaire ne se circularisant pas : adenovirus, poxvirus

Virus à ADNdb: schéma général de X



Virus à ADNdb

La dépendance vis-à-vis de la cellule hôte dépend de la taille du génome

L'**ADN polymérase** des herpesvirus est la cible d'antiviraux : **Aciclovir, Ganciclovir,..**

ADNsb : Parvovirus réplication

TYPE II: ssDNA VIRUSES

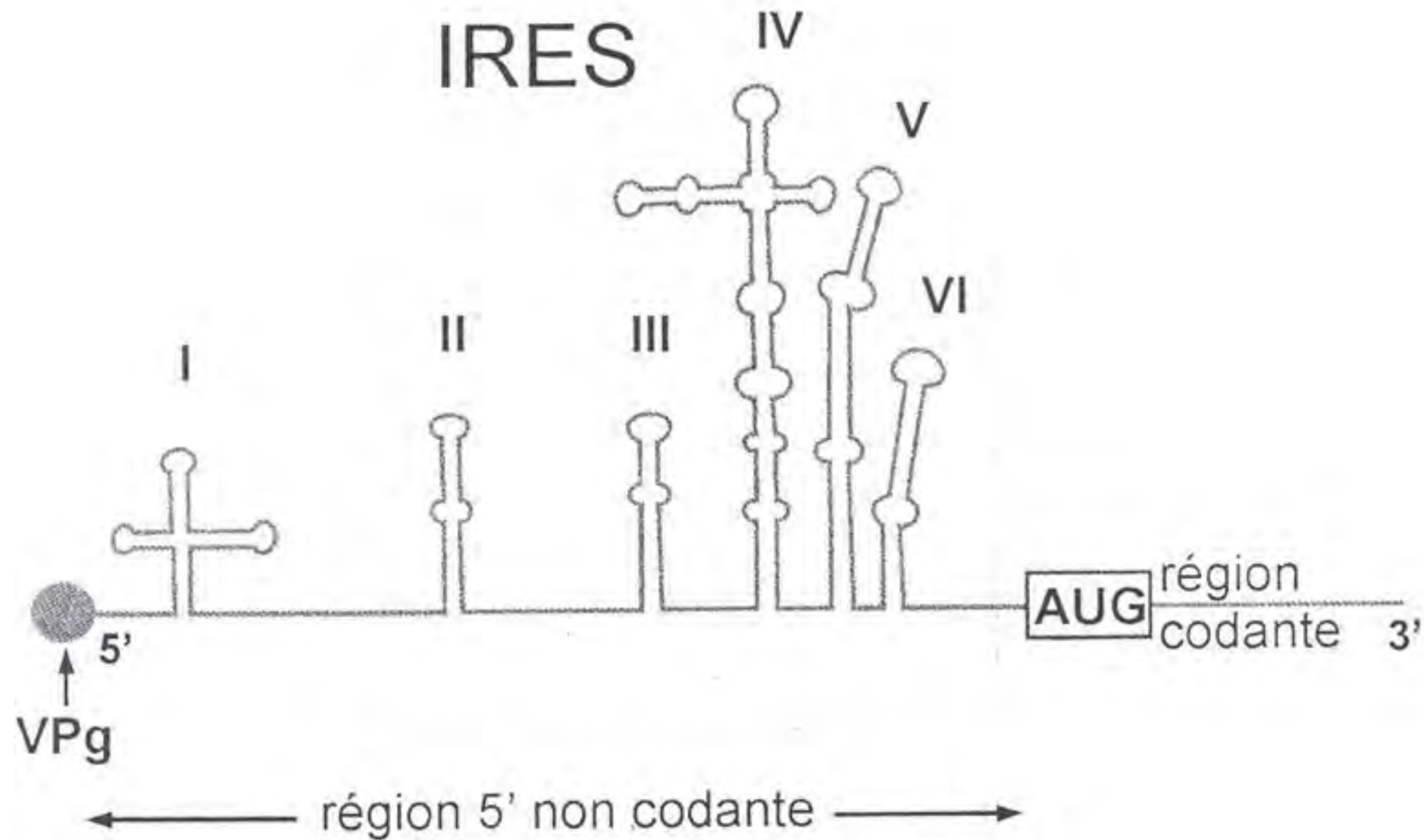


ARNsb positif

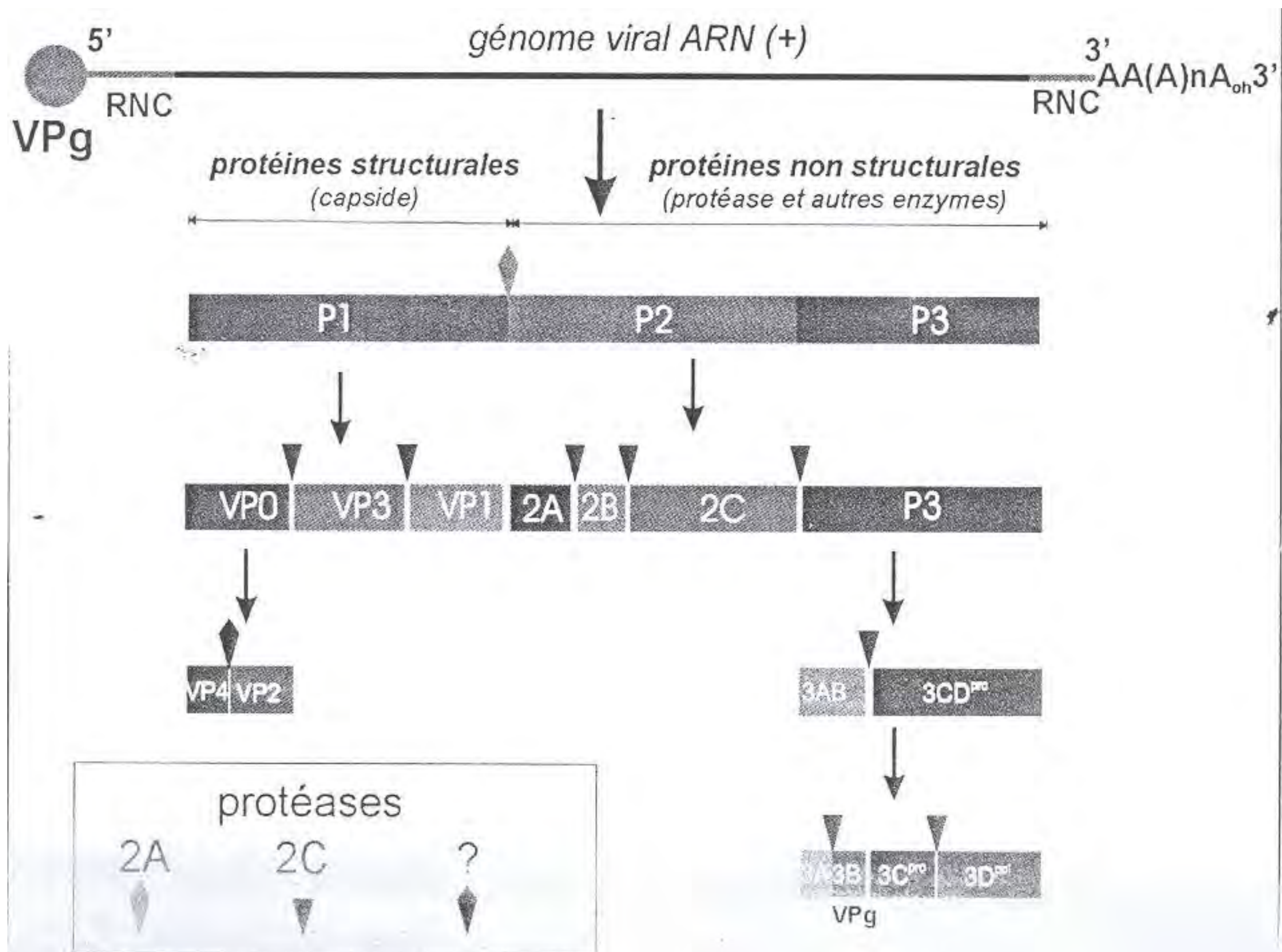
Le RNA purifié est directement infectieux

Exemples : poliovirus, VHC,…

Internal Recognition Entry Site

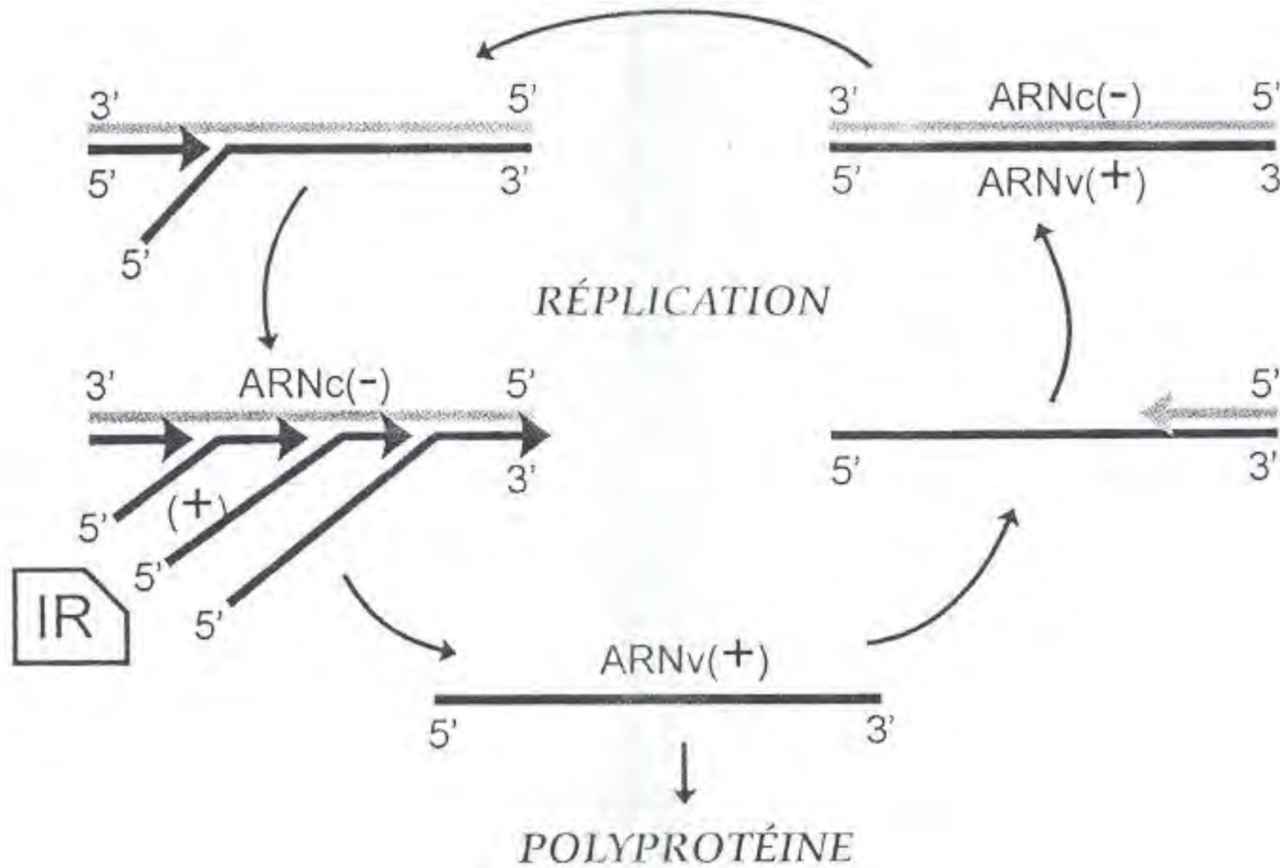


poliovirus



génome viral ARN (+)
5'
VPg
RNC
3'
AA(A)nA$_{oh}$3'
RNC
protéines structurales
(capside)
protéines non structurales
(protéase et autres enzymes)
P1
P2
P3
VP0
VP3
VP1
2A
2B
2C
P3
VP4
VP2
3AB
3CD^{pro}
3A
3B
3C^{pro}
3D^{pol}
VPg
protéases
2A
2C
?

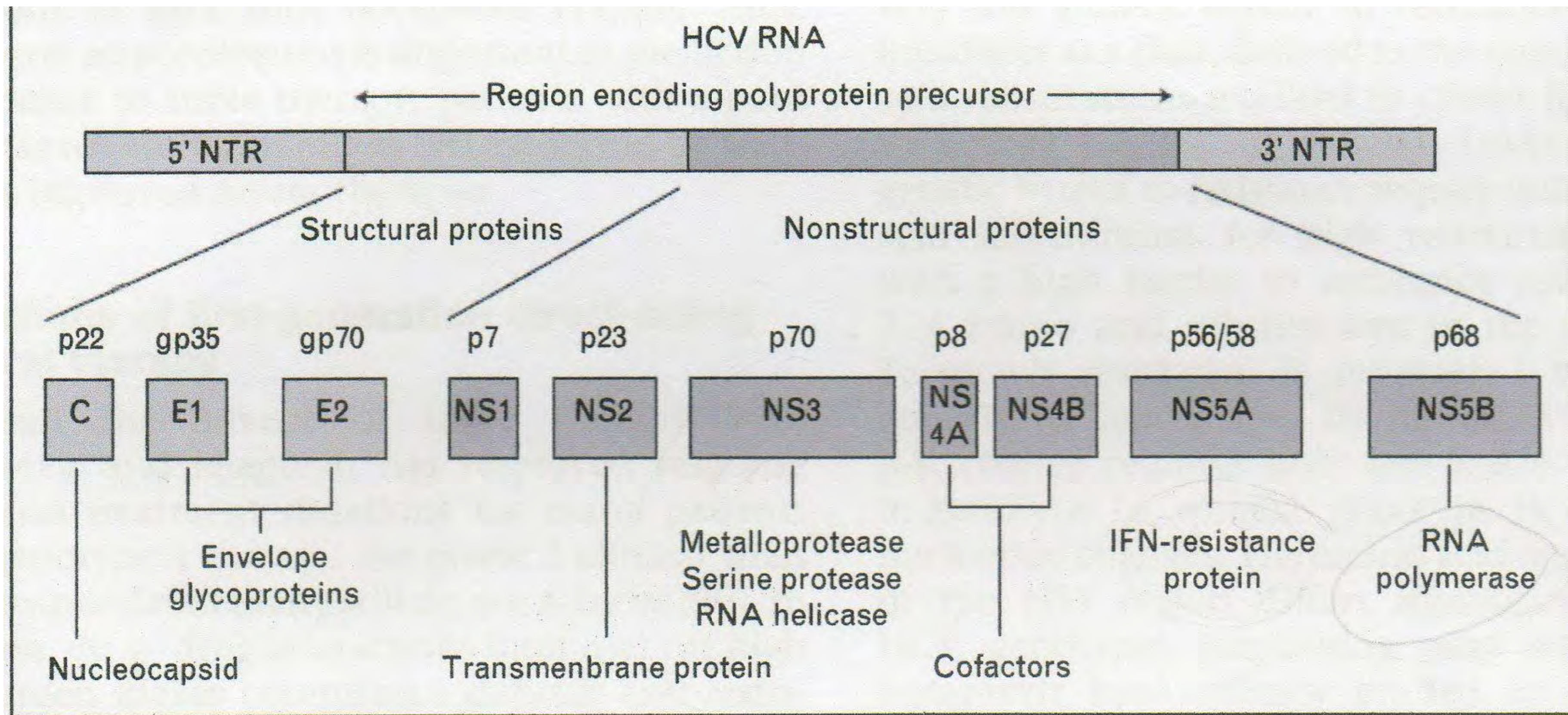
poliovirus



3'
5'
5'
3'
5'
3'
ARNc(-)
5'
5'
ARNv(+)
3'
RÉPLICATION
3'
ARNc(-)
5'
3'
5'
(+)
5'
5'
IR
5'
5'
5'
3'
ARNv(+)
5'
3'
POLYPROTÉINE

La **polymérase du VHC** est la cible d'antiviraux : **Sofosbuvir,..**

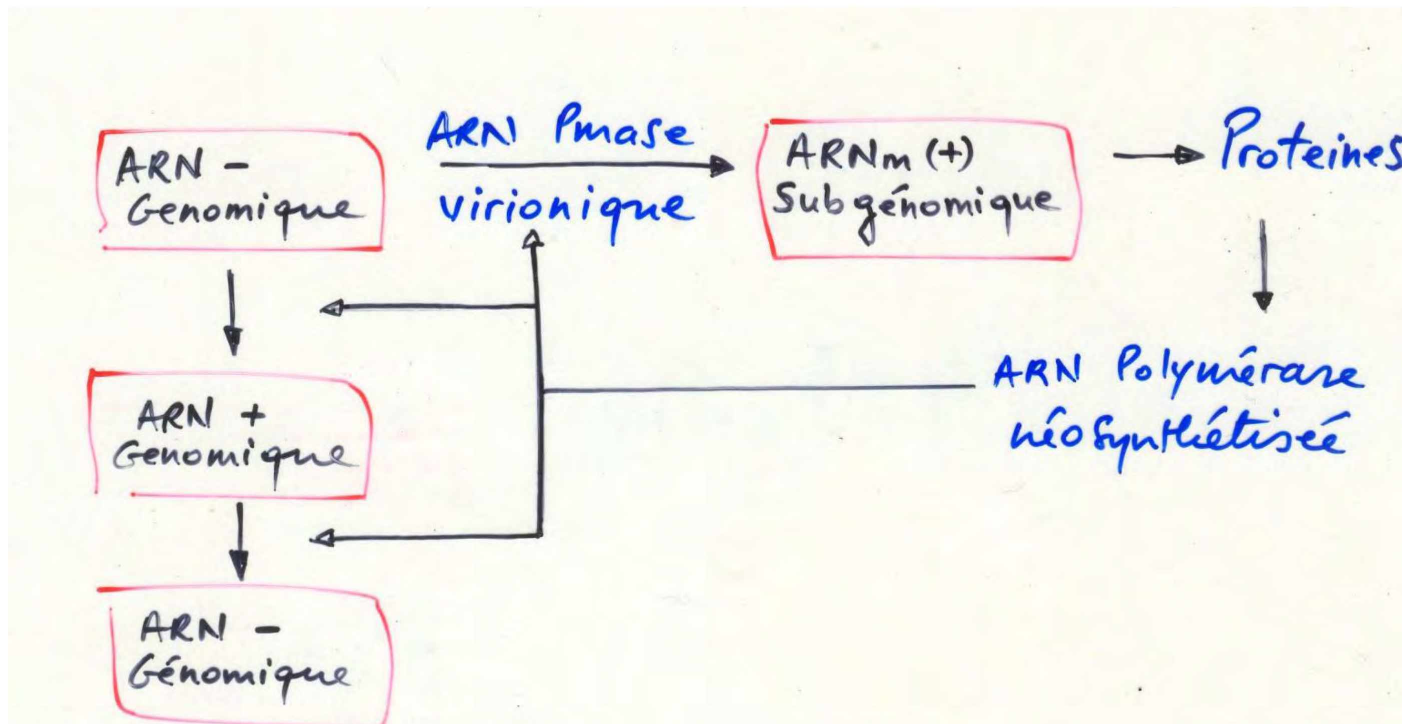
Génome du HCV



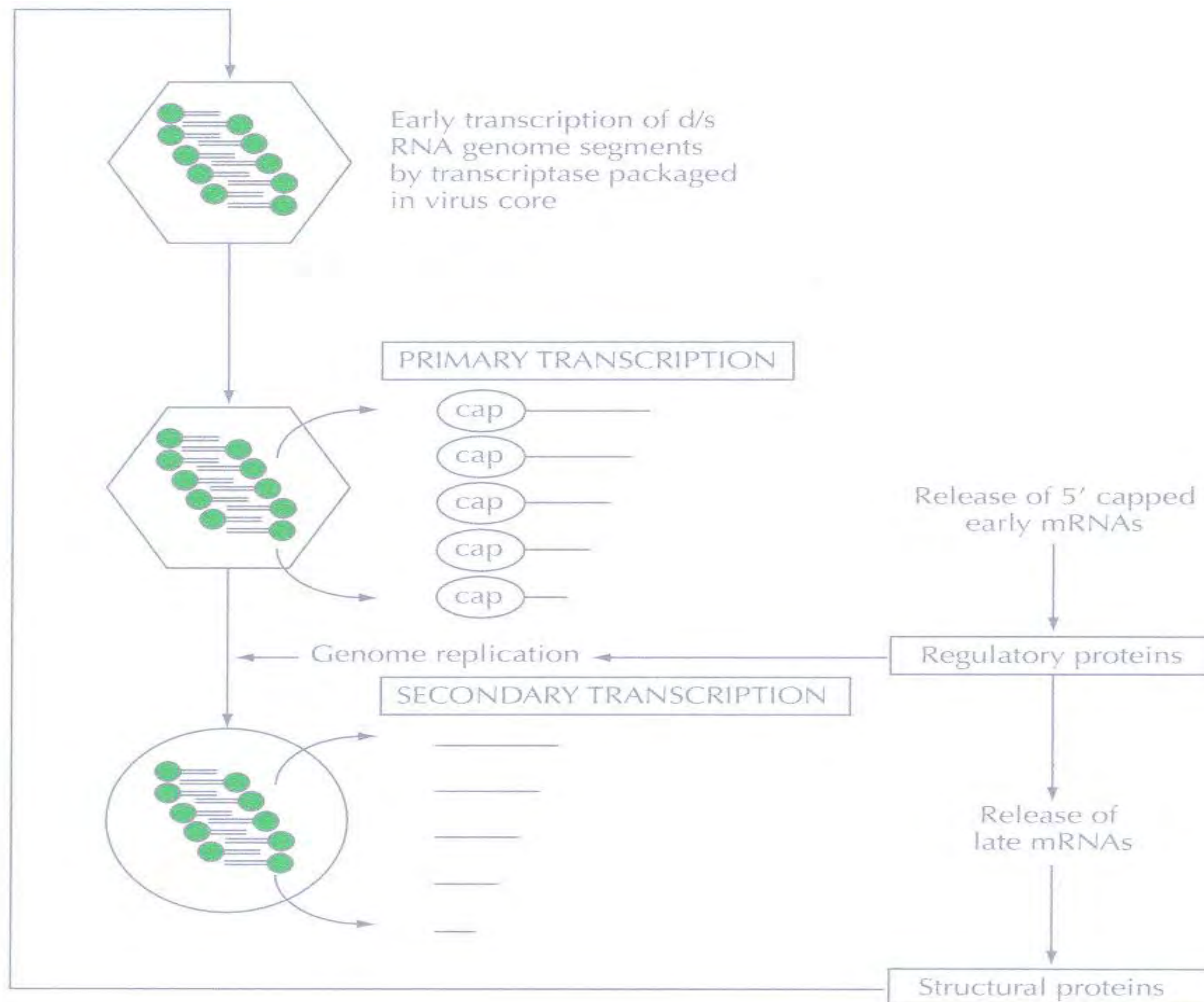
ARNsb négatif

- Le RNA purifié est non infectieux
- Le virion doit contenir une transcriptase (RNA polymérase RNA dépendante)
- Exemples : virus de la grippe, ..

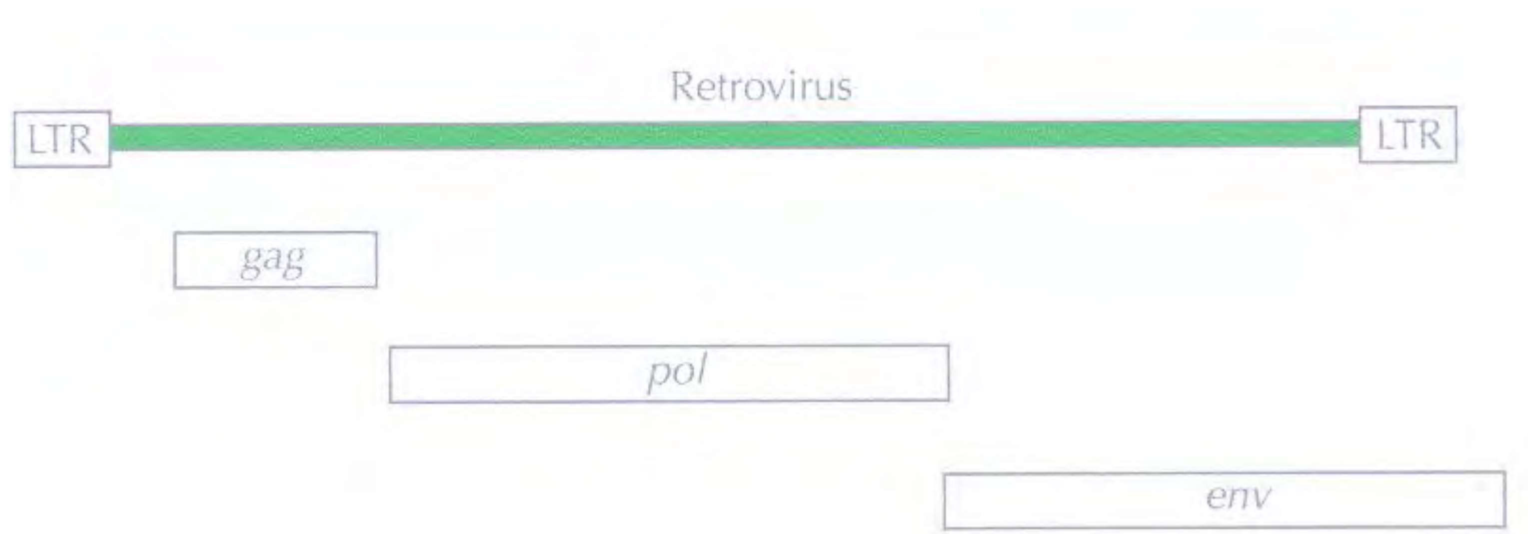
Virus à ARNsb (-)



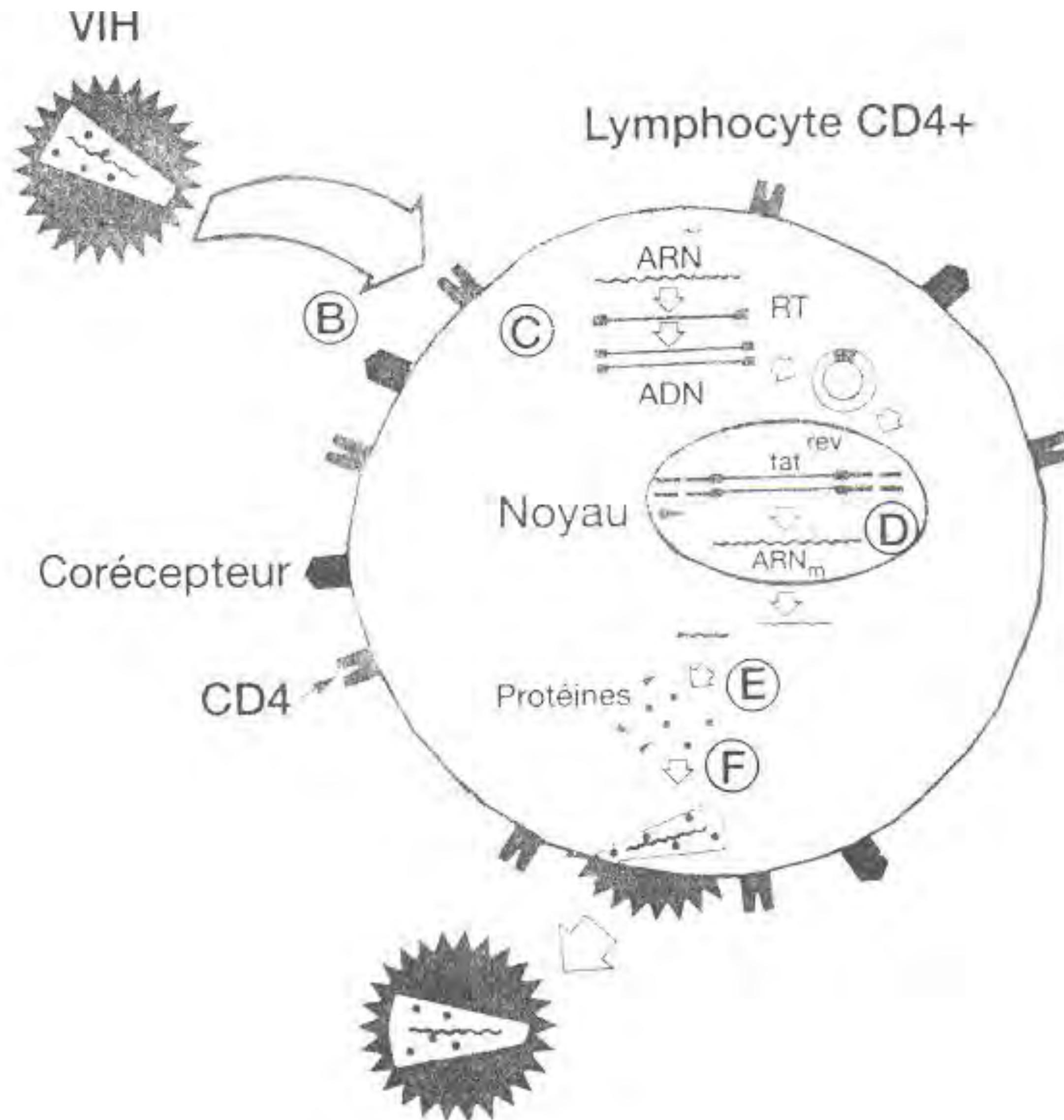
Virus à ARNdb : rotavirus



Rétrovirus (ex : HIV)



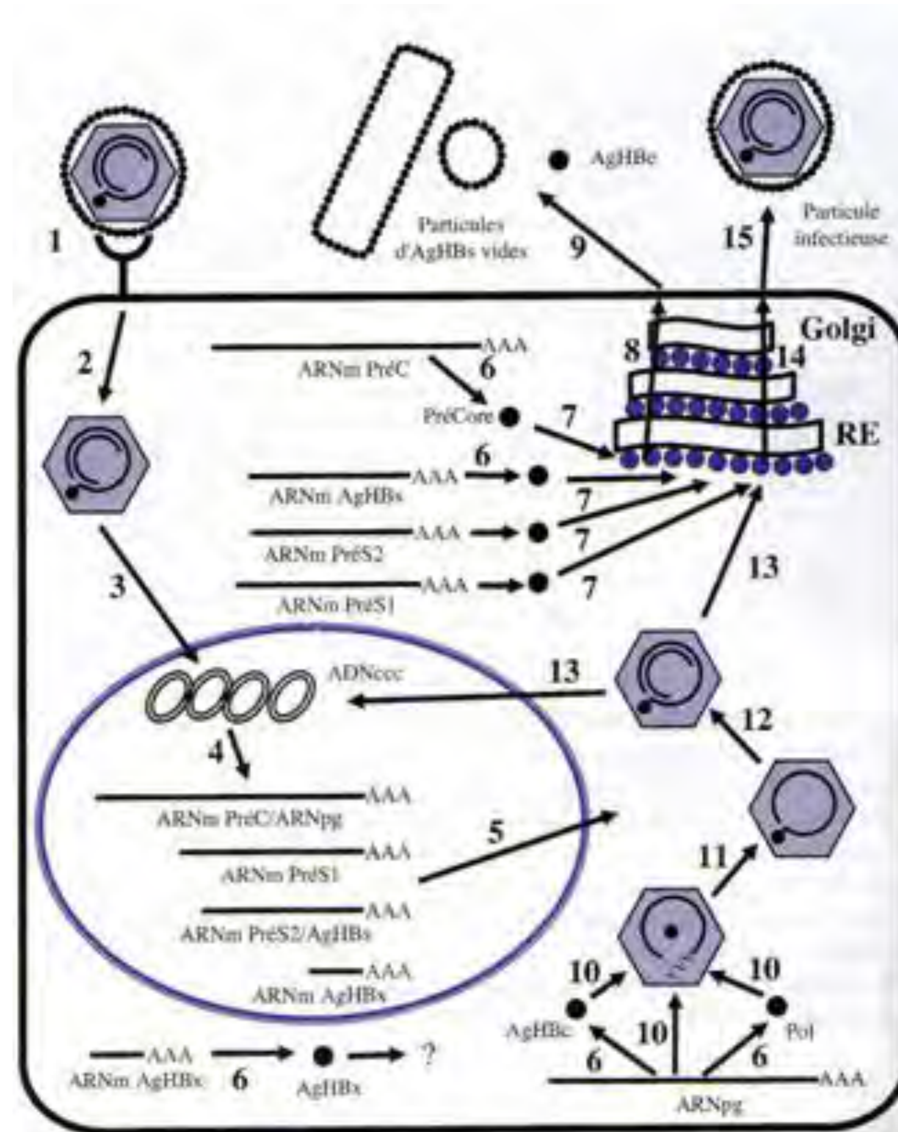
Cycle de réplication du HIV



La **reverse transcriptase (RT)** est la cible d'antiviraux : **Zidovudine**,…

Raltégravir est un inhibiteur **d'integrase**

Hepadnaviridae (ex: VHB)



La **reverse transcriptase** du VHB est la cible d'antiviraux : **entecavir, tenofovir**

ASSEMBLAGE ET MATURATION

Correspond à l'assemblage des protéines de structure, l'incorporation du génome dans la pro capside, la maturation des protéines par clivage protéolytique ou modification de conformation, exemples :

- clivage de l'hémagglutinine du virus grippal par protéases cellulaires
- clivage de la poly protéine du poliovirus par des protéases virales ou cellulaires
- clivage des protéines gag et pol du HIV par protéases virales

Maturation de l'hemagglutinine du v. grippal:

Virus hyper virulent / Virus de faible virulence

- **HA0** ------ *clivage* -----► **HA1 / HA2**
  (virus non infectieux) *(virus infectieux)*

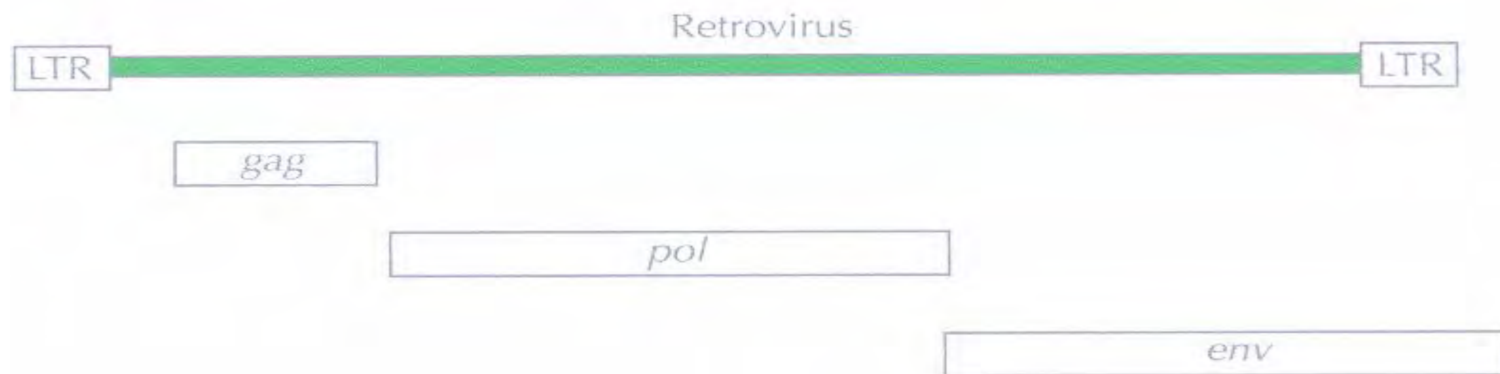
- **Virus de faible virulence :**
  - site de clivage centré sur un seul aa basique
  - protéase restreinte à l'épith. resp. ou digestif

- **Virus hyper virulent :**
  - site de clivage présente une ***seq. Polybasique***
  - protéases ubiquitaires

Maturation des pnes gag et pol du HIV

Les **protéases** virales sont la cible d'antiviraux

= les **antiprotéases** (ex : Ritonavir,..)



La **protéase du VHC** est la cible d'antiviraux: **boceprevir, telaprevir,..**

LIBERATION

Bourgeonnement à partir:

- de la membrane plasmique *(HIV, virus de la grippe)*
- de la membrane de l'appareil de Golgi *(coronavirus,..)*
- de la membrane interne du noyau *(HSV,..)*

Lyse cellulaire : virus nus

Libération / v. grippal : Action des antiviraux

